



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 439 180 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 91100927.2

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61L 15/16, A61K 9/70**

(22) Anmeldetag: 25.01.91

(30) Priorität: 26.01.90 DE 4002281

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
31.07.91 Patentblatt 91/31

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: LTS LOHMANN  
THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO.KG  
Irlicher Strasse 55  
W-5450 Neuwied 12(DE)

(72) Erfinder: Hoffmann, Hans-Rainer, Dr.  
Burghofstrasse 123  
W-5450 Neuwied 22(DE)  
Erfinder: Horstmann, Michael, Dr.  
Deichstrasse 9  
W-5450 Neuwied 1(DE)

(74) Vertreter: Klöpsch, Gerald, Dr.-Ing.  
Patentanwälte Dr.-Ing. Klöpsch, Dr.  
Rolf-Dieter Flaccus, An Gross St. Martin 6  
W-5000 Köln 1(DE)

(54) **Transdermales therapeutisches System mit dem Wirkstoff Tulobuterol.**

(57) Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System mit Tulobuterol oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff, enthaltend eine im wesentlichen wirkstoffundurchlässige Rückschicht und wenigstens eine den Wirkstoff enthaltende Matrixschicht, die wenigstens ein Styrol-1,3-Dien-Styrol-Blockcopolymer enthält, sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung.

EP 0 439 180 A2

## TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT DEM WIRKSTOFF TULOButEROL

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges Hautpflaster zur Behandlung von Asthma bronchiale mit dem Wirkstoff Tulobuterol sowie ein Verfahren zur Herstellung dieses Hautpflasters. Die erfindungsgemäßen Ausführungsformen, welche aus einer im wesentlichen wirkstoffundurchlässigen Rückschicht und einer selbsthaftklebenden wirkstoffhaltigen Matrixschicht bestehen, weisen eine Matrix auf, die wenigstens ein  
 5 Styrol-1,3-Dien-Styrol-Blockcopolymer enthält. Als besonders bevorzugtes Herstellungsverfahren wird das Aufbringen der wirkstoffhaltigen Klebeschicht mittels eines Heißschmelzverfahrens beschrieben.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) sind auf der Haut aufzubringende selbstklebende galenische Zubereitungen mit festgelegter Applikationsfläche, die einen Arzneistoff nach Zeit und Menge kontrolliert an den menschlichen oder tierischen Körper abgeben. Derartige Systeme, die beispielsweise  
 10 von Y.W. Chien, Drug Dev. Ind. Pharm. 13, 589-651 (1987), beschrieben sind, haben sich seit Jahren in der Therapie bewährt.

Übliche Bauformen von transdermalen Systemen, die bereits Eingang in die Praxis gefunden haben, sind:

- a) Aufbau aus undurchlässigem Träger und einer zweiten, gleichzeitig als Arzneistoffreservoir, Haftkleber und Steuereinheit dienenden Schicht,
- 15 b) Aufbau aus Träger, Arzneistoffreservoir, Kontrolleinheit und Klebschicht in räumlicher Trennung,
- c) Aufbau aus Träger und mehrschichtig angeordneter arzneistoffhaltiger Matrix, wobei die Wirkstoffkonzentration von Schicht zu Schicht zur Haut hin geringer wird,
- d) Aufbau aus Träger und Matrix, wobei die Freisetzung durch in der Matrix dispergierte arzneistoffhaltige Mikrokapseln kontrolliert wird.

20 Der therapeutische Fortschritt dieser Systeme gegenüber herkömmlichen Applikationsformen besteht darin, daß der Wirkstoff dem Körper nicht stoßweise zugeführt wird, wie beispielsweise bei der Einnahme von Tabletten, sondern kontinuierlich.

Dadurch wird einerseits die Wirkungsdauer eines Arzneistoffes verlängert, zum anderen werden Nebenwirkungen durch Vermeidung unnötiger Blutspiegelspitzen weitgehend verhindert.

25 Besonders beim Asthma bronchiale als chronischer Erkrankung ist das Erzielen eines medikamentösen Dauerschutzes besonders vorteilhaft.

Zur Asthmatherapie geeignete Wirkstoffe sind  $\beta$ -Adrenergica (Terbutalin, Salbutamol), Bronchospasmolytica (Theophyllin, Etofyllin), Mastzellstabilisatoren (Cromoglicinsäure, Ketotifen), Parasympatholytica (Ipratropiumbromid) und Corticosteroide (Betameton, Beclometason).

30 Während sich viele dieser Stoffe bei der Therapie des akuten Asthmaanfalls von Form von Dosieraerosolen gut bewährt haben, ist die Dauertherapie der Erkrankung beispielsweise mit oral angewendeten  $\beta$ -Adrenergica noch unbefriedigend. Diese Substanzen rufen vor allem bei höheren als therapeutisch notwendigen Blutspiegeln Pulserhöhung und Blutdrucksteigerung hervor. Die Anwendung von transdermalen therapeutischen Systemen wäre gerade für den genannten Indikationsbereich besonders vorteilhaft, zumal  
 35 es dem Schutzbedürfnis des Asthmaticus entgegenkommt, eine wirksame und erkennbare medikamentöse Dauerprophylaxe mit sich zu führen.

Leider sind jedoch nur wenige Arzneistoffe zum Einsatz in transdermalen therapeutischen Systemen geeignet. Hierzu gibt es eine Reihe von Gründen, unter denen mangelhafte chemisch-strukturelle Eignung, zu hohe therapeutische Tagesdosis, chemische Instabilität nur beispielhaft genannt sind.

40 So befindet sich unter anderem aus diesem Grunde bis zum jetzigen Zeitpunkt kein Asthma-TTS auf dem Markt.

Aus der DE-OS 37 32 642 ist die transdermale Verabreichung von Terbutalin, aus der EP-A 306 926 von Salbutamol und aus der EP-A 227 836 von Clenbuterol bekannt. Bei diesen Wirkstoffen handelt es sich um  $\beta$ -Adrenergica, die mit dem Wirkstoff Tulobuterol einige chemische Strukturelemente gemeinsam haben,  
 45 sich jedoch pharmakokinetisch und galenisch sowie in der erforderlichen therapeutischen Tagesdosis von letzterem wesentlich unterscheiden.

Clenbuterol beispielsweise besitzt eine viel zu lange inhärente Wirkungsdauer (biologische Halbwertszeit ca. 35 Stunden), die bereits bei oraler Gabe Kumulationsrisiken birgt und es für die transdermale Gabe ungeeignet macht.

50 In der japanischen Offenlegungsschrift 63-10716 ist ein äußerliches Arzneimittel mit einem  $\beta$ -Stimulans, z.B. Clenbuterol, Salbutamol, Procaterol und Tulobuterol als aktivem Bestandteil beschrieben. Dabei wird Tulobuterol u.a. in einem Acrylat/Methacrylat-Copolymer gelöst, das Gemisch auf einen Baumwollstoff aufgetragen und zur Filmbildung getrocknet, um so einen Pastenaufkleber zu erhalten.

Aus der EP-A 0 374 980 ist eine perkutane Zubereitung von Tulobuterol bekannt, bei der die Wirksubstanz in einer auf einem Träger befindlichen Matrix aus Polyisobutylen enthalten ist. Die Verwen-

5 dung von Polyisobutylen als Träger des Wirkstoffs soll sich dabei günstig auf die Freisetzungsrates und die Stabilität des Tulobuterols ohne Verwendung anderer Zusätze bekannter Art auswirken.

Gegenüber diesem Stand der Technik liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein zur Asthma-Therapie geeignetes transdermales therapeutisches System mit Tulobuterol als Wirkstoff bereitzustellen, welches eine vereinfachte von Wirkstoffverlusten geschützte Herstellung und Handhabung, eine sichere Dosierung des Wirkstoffes bei optimaler Freisetzungsrates und Verträglichkeit ermöglicht.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein transdermales therapeutisches System gelöst, welches als Wirkstoff Tulobuterol (2-tert. Butylamino-1-(2'-Chlorphenyl)-Ethanol) oder eines seiner Salze in einer Matrix mit wenigstens einem Polystyrol-1,3-Dien-Polystyrol-blockcopolymer enthält.

10 Überraschenderweise verfügt der  $\beta$ -adrenerge Wirkstoff Tulobuterol über eine bisher nicht erkannte Kombination von Eigenschaften, die ihn für die Verwendung in einem TTS geradezu prädestinieren. Hierzu gehören die günstige Kombination von guter Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln mit einer noch erhaltenen Wasserlöslichkeit, die bemerkenswerte chemische Stabilität, die selbst bei Temperaturen über 160 °C zu keiner kalorimetrisch nachweisbaren Zersetzung führt, und die hohe Wirksamkeit des Stoffes (ca. 3-5 mg pro Tag).

15 Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System weist bevorzugt eine im wesentlichen wirkstoffundurchlässige Rückschicht sowie wenigstens eine den Wirkstoff enthaltende Matrixschicht auf, die wenigstens ein Styrol-1,3-Dien-Styrol-Blockcopolymer enthält. Das System kann zusätzlich zu der oder den wirkstoffhaltigen Schichten hautseitig auch eine oder mehrere Schichten aufweisen, die im wesentlichen wirkstofffrei sind. Weiterhin können die Schichten des Systems unterschiedlich dick sein und sich im galenischen Aufbau, insbesondere in der Hilfsstoffzusammensetzung, unterscheiden. Der Wirkstoff kann in der Matrixschicht vorzugsweise durch Auflösen homogen verteilt sein, er kann aber ebenso als Feststoff in der Matrix in feinverteilter Suspension vorliegen, wobei Korngrößen des Wirkstoffs zwischen 1 und 100  $\mu$ m bevorzugt werden.

25 Für den Einsatz des Wirkstoffs in TTS mit einer Matrix mit wenigstens einem Styrol-1,3-Dien-Styrol-Blockcopolymer eignen sich dem Fachmann bekannte Hilfsstoffe wie Polymere, klebrigmachende Harze, Antioxidantien, Weichmacher, Füllstoffe, Lösungsvermittler, Aufschmelzhilfsmittel, Emulsionsförderer und andere Stoffe.

Die für die strukturelle mechanische Festigkeit (Kohäsion) wichtigen Polymere sind Styrol-1,3-Dien-Styrol-Blockcopolymere, insbesondere Styrol-Butadien-Styrol- und Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymere.

30 Die Beimischung von Copolymeren von Estern und Amiden der Acryl- und Methacrylsäure, Polyvinylestern von Fettsäuren, Polyvinylethyl- oder -isobutyl-ethern, 1,2-Propandiol-Adipinsäure-Ester, natürlichen oder synthetische Kautschuken, Polyolefinen, Isobutyl-Isopren-Mischpolymerisaten, Polyethylen, Cellulosederivaten wie Ethylcellulose oder Celluloseacetatphthalat zu den genannten Blockcopolymeren kann zur Abstimmung der mechanischen Eigenschaften, Klebkraft und Kohäsion von Vorteil sein.

35 Als klebrigmachende Harze sind beispielsweise Benzoeharz, Dammarharz, Kopal, Montansäureester, Sandarakharz, Schellack, aliphatische Kohlenwasserstoffharze, Ester von (hydriertem) Kolophonium bzw. (hydriertem) Abietylalkohol, Derivate des Beta-Pinen, Polyolefinharzen, Cumaron-Inden-Harze geeignet. Antioxidantien dienen in der Regel zum Schutz vor dem Einfluß des Luftsauerstoffs - es sind hier

40 beispielhaft genannt: Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, delta-Tocopherol, Gamma-Tocopherol(-acetat), Octylgallat, L-Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat.

Füllstoffe wie z.B. Titandioxid, Kreide, Bentonit, Calciumphosphat, Kaolin, Lactose, kolloidale Kieselsäure, Talkum, Magnesiumcarbonat können ebenso enthalten sein wie in Wasser quellbare Stoffe wie Xanthan, 45 Pektin, Stärke und ihre Derivate, Cellulose und ihre Derivate Carrageen, Dextrin, Traganth, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Gummi arabicum, Johannisbrotkernmehl und weitere Stoffe sowie Mischungen solcher Materialien.

Beispielhafte Lösungsvermittler und Weichmacher sind Fettsäuren, Triglyceride, Paraffine, Ethyloleat und andere Fettsäureester linearer ein- oder mehrwertiger Alkohole, Octanol und andere mittelkettige Alkohole, 50 Phthalsäureester, Mineralöl, Glycerin, Propylenglykol, Mono- und Diglyceride von Speisefettsäuren, Natriumlaurylsulfat, Polyoxythylenalkylether, Polyoxyethylen, Lecithin oder Polyoxyethylensorbitanester.

Das erfindungsgemäße TTS wird nach einem ebenfalls nach der Erfindung gehörenden Verfahren dadurch hergestellt, daß Kleber, Wirkstoff und sonstige Hilfsstoffe gemeinsam in einem geeigneten Lösemittel gelöst und zum Beispiel durch ein Streichverfahren auf dem Träger aufgebracht werden und diesen anschließend 55 durch Trocknung vom Lösemittel zu befreien und auf eine halb feste, klebrige Konsistenz zu bringen. Ebenso ist es möglich, die genannte lösemittelhaltige Masse auf eine kleberabweisende (dehäsiv ausgestattete) Folie zu streichen, in entsprechender Weise zu trocknen und anschließend durch Kaschieren auf den endgültigen Träger zu übertragen.

Dabei kann es auch vorteilhaft sein, mehrere wirkstoffhaltige oder wirkstofffreie Schichten aufeinander zu kaschieren, etwa um außergewöhnlich hohe Flächenkonzentrationen von Wirkstoff in einem TTS zu erzeugen. Im allgemeinen reicht eine Beladung mit 8 bis 30 mg auf einer Fläche von 10 bis 35 cm<sup>2</sup> jedoch völlig aus.

5 Darüber hinaus ist Tulobuterol ein derart robuster Wirkstoff, daß sich auch eine ganze Reihe anderer, spezieller Verfahren des Aufdruckens auf Folie oder Vlies, des Aufsprühens und weiterer Dosierungsmethoden zur Fertigung von TTS eignen.

Besonders soll hier jedoch das sogenannte Heißschmelzverfahren erwähnt werden, bei welchem ohne Verwendung von Lösemitteln Tulobuterol und die Hilfsstoffe miteinander verschmolzen werden und diese 10 gegebenenfalls durch Kneten homogenisierte Masse in der Hitze auf den Träger oder eine dehäsi- ausgerüstete Folie aufgebracht wird. Geeignet zur Herstellung sind zum Beispiel in der Kunststoffverarbeitung bekannte heizbare Extruder mit schlitzförmiger Austrittsdüse. Das Verfahren bietet den Vorteil der Lösemittelersparnis und der Vermeidung hoher Energiekosten, die beim Trocknen lösungsmittelhaltiger Filme anfallen.

15 Für den erfindungsgemäßen Zweck ist es sowohl möglich, den Wirkstoff vollständig gelöst in die Kleber-Matrix bringen, als auch, einen Teil der Substanz in feinverteilter Suspension in der Grundmasse zu verteilen.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert, die jedoch keine Beschränkung darstellen:

20 Beispiel 1:

157,3 g	Polyisobutylen
	relative mittlere Molekülmasse
25	ca. 1.270.000
	(z.B. Oppanol ® B 100)
	Lösung (21,3 % g/g) in Benzin
33,7 g	Polyisobutylen
	relative mittlere Molekülmasse
30	ca. 40.000
	(z.B. Oppanol ® B 10)
16,5 g	Polyisobutylen
	relative mittlere Molekülmasse
	ca. 800
35	(z.B. Oppanol ® B 3)
16,5 g	thermoplastisches Kohlenwasserstoffharz
	(z.B. Escorez ® 5300)

werden in

110,7 g n-Hexan

40 unter Rühren gelöst.

Zu 60,0 g dieser Lösung werden in einem zylindrischen Glasbehälter

0,96 g Tulobuterol-Base

gegeben und die Lösung mit einem Magnetrührstab bis zur vollständigen Auflösung gerührt.

Die Lösung wird auf siliconisierter Polyesterfolie (100 µm dick) in einer Schichtdicke von 300 µm 45 ausgestrichen. Die Trocknung wurde in fünf Stufen vorgenommen, aus jeder Stufe wurde in einem Stanzling der Tulobuterolgehalt mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Silicagel, UV-Detektion bei 210 nm) ermittelt:

50

55

	Bedingungen:	Gehalt (mg/cm <sup>2</sup> )
	Raumtemperatur, 10 Minuten	0,34
5	zusätzlich 60 °C, 20 Minuten	0,29
	zusätzlich 80 °C, 10 Minuten	0,17
	zusätzlich 80 °C, 20 Minuten	0,06
10	zusätzlich 80 °C, 30 Minuten	0,01

Die für die nahezu vollständige Entfernung des Lösemittels erforderlichen Trocknungsbedingungen ziehen also unweigerlich erhebliche Verdampfungsverluste an Wirkstoff nach sich, die hinsichtlich Dosierungsgenauigkeit und ferner auch Arbeits- und Umweltschutz höchst unerwünscht sind.

#### Beispiel 2:

	0,450 g	Tulobuterol-Base
20	4,47 g	festes Harz, Copolymer von Diolefinen und Olefinen (z.B. Escorez ® 4401)
	15,53 g	Polystyrol-Polyisopren-Polystyrol-Blockcopolymer (z.B. Cariflex ® TR 1107)
25	- 19,2 %	ige Lösung in Benzin-

werden bis zur vollständigen Auflösung von Wirkstoff und Harz gerührt. Die Lösung wird auf silikonisierte Polyesterfolie (100 Mikrometer) in einer Schichtdicke von 300 Mikrometern ausgestrichen und nach zehnminütigem Ablüften bei Raumtemperatur zwanzig Minuten bei 50 °C nachgetrocknet.

30 Durch Auswaage errechnet sich ein Flächengewicht der aufgetragenen trockenen Klebmasse von 60 g/m<sup>2</sup> entsprechend einem Wirkstoffgehalt von 0,87 mg/2,54 cm<sup>2</sup> bzw. 5,5 mg/16 cm<sup>2</sup>. Mit einer Kaschiervorrichtung wird der Träger (15 Mikrometer starke klare Polyesterfolie) aufgebracht.

Auch aus diesem Laminat lassen sich transdermale therapeutische Systeme beliebiger Größe stanzen, die nach Ablösen der silikonisierten Polyesterfolie ein über mindestens 24 h ausreichendes Klebverhalten auf der menschlichen Haut aufweisen.

#### Beispiel 2a:

	4,51 g	festes Harz, Copolymer von Diolefinen und Olefinen (z.B. Escorez ® 4401)
40	2,99 g	Styrol-Isopren-Styrol Blockcopolymer (z.B. Cariflex ® TR 1107)

45 werden gemischt und in einem zylindrischen Metallgefäß (Innendurchmesser 36 mm) eine Stunde lang auf einer Temperatur von 140 °C gehalten. Mit einem zylindrischen Schneckenrührer (Außendurchmesser 33 mm) wird die Masse mit 100 Umdrehungen pro Minute gerührt und dabei innerhalb von 30 Minuten auf 90 °C abgekühlt. (Diese Masse besitzt eine Viskosität von ca. 2000 dPas, gemessen bei 140 °C; Haak Viskotester VT-02). Nach einer Stunde schnellen Rührens bei 250 Umdrehungen pro Minute werden

50 0,44 g Tulobuterol-Base zugegeben. Die Masse wird anschließend 20 Minuten lang bei 110 °C und 250 Umdrehungen pro Minute weitergerührt und es entsteht eine klare, streichfähige Polymermasse (Viskosität ca. 900 dPas bei 120 °C). Etwa 5 g dieser Masse werden zwischen zwei silikonisierte Polyesterfolien gebracht und auf 110 °C vorgewärmt (die Masse bleibt jedoch auch bei 80 - 90 °C noch verarbeitbar). Das Sandwich wird durch 55 Ziehen zwischen einer auf 100 °C vorgeheizten Stahlplatte und einer schräg angeschliffenen Stahlkante bei einer Spaltbreite von 400 µm zu einem gleichmäßigen Laminat umgeformt. Durch Auswaage errechnet sich ein Flächengewicht der reinen Klebmasse von 242 g/m<sup>2</sup> entsprechend einem Wirkstoffgehalt von 3,4 mg/2,54 cm<sup>2</sup> bzw. 21,4 mg/16 cm<sup>2</sup>. Eine der beiden silikonisierten Polyesterfolien wird nun abgezogen und der

endgültige Träger (15 µm starke klare Polyesterfolie) durch Kaschieren aufgebracht.

Das hier beschriebene Verfahren schließt Verdampfungsverluste an Wirkstoff von vornherein praktisch aus, da die Klebermasse niemals in dünner Schicht offen zutage liegt. Abgesehen hiervon und von der höheren Schichtdicke entsprechen die Eigenschaften dieser Rezeptur dem Beispiel 2, insbesondere auch hinsichtlich Klebkraft und Kohäsion.

#### Beispiel 3: Wirkstofffreisetzung:

Von den transdermalen therapeutischen Systemen wurden 16 cm<sup>2</sup> große Stanzlinge hergestellt und die Wirkstoffliberation auf nachfolgend beschriebene Weise bestimmt: (Beispiel 1: Stand der Technik; Beispiel 2, 2a gemäß Erfindung; Beispiel 6 Wirkstoff Salbutamol Stand der Technik)

Das TTS wird in einem dicht verschlossenen zylindrischen Glasgefäß in 100 ml physiologische Kochsalzlösung gebracht und bei 37° C unter leichter Agitation (Schüttelwasserbad) inkubiert. Nach 2,4 und 8 Stunden wird das Medium ausgetauscht, die zu diesen Zeitpunkten und nach 24 Stunden anfallenden wäßrigen Lösungen werden auf den Gehalt an Tulobuterol bzw. Salbutamol untersucht. Hierzu dient eine spektralphotometrische Vergleichsmessung der Probenlösungen gegen einen in gleicher Weise und in gleichem Medium hergestellten Wirkstoffstandard bei einer Wellenlänge von 210 nm. Zum Nullpunktabgleich wird physiologische Kochsalzlösung verwendet. Nach Summation der gefundenen Menge wurden folgende Werte erhalten:

TTS gemäß	mg/16 cm <sup>2</sup> freigesetzt				
	nach	2h	4h	8h	24h
Beispiel 1		2,08	2,96	4,01	4,97
Beispiel 2		2,12	3,11	4,17	4,79
Beispiel 2a		2,19	3,11	4,51	8,04
Beispiel 6 (Salbutamol)		0,59	0,64	0,69	0,74

#### Beispiel 4: Wirkstoffpermeation durch Tierhaut in vitro:

Von den TTS nach den in Beispiel 3 aufgeführten Proben werden 2,54 cm<sup>2</sup> große kreisförmige Stanzlinge hergestellt und die Wirkstoffpermeation durch die isolierte haarlose Mäusehaut in vitro auf folgende Weise bestimmt:

Das TTS wird mittig auf die Außenseite eines Stückes Mäusehaut geklebt und in eine Permeationszelle eingespannt, deren prinzipieller Aufbau z.B. bei Kondo et al., J. Pharmacobiodyn. 10, 662-668 (1987) beschrieben ist. Die verwendete Glasapparatur enthält als Akzeptormedium ca. 20 ml physiologische Kochsalzlösung und wird über einen Temperiermantel auf 37° C gehalten. Nach 8 Stunden wird das Medium ausgetauscht, die zu diesem Zeitpunkt und nach 24 Stunden anfallenden wäßrigen Lösungen werden auf den Gehalt an Tulobuterol bzw. Salbutamol mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie untersucht. Hierzu dient eine Reverse-Phase-Silicagel-Säule mit angeschlossenem UV-Detektor bei einer Wellenlänge von 215 nm. Die Quantifizierung erfolgt über vergleichende Auswertung der Peakflächen gegen einen entsprechend hergestellten Wirkstoffstandard. Folgende Werte wurden erhalten.

	TTS gemäß	Permeation mg/2,54 cm <sup>2</sup> nach 8 h    nach 24 h	
5	Beispiel 1	0,55	0,73
10	Beispiel 2	0,45	0,741
	Beispiel 2a	0,52	1,13
	Beispiel 6		
15	(Salbutamol)	0,04	0,11

## Beispiel 5:

20        3,98 g    festes Harz, Copolymer von  
                      Diolefinen und Olefinen  
                      (z.B. Escorez ® 4401)  
              3,25 g    Styrol-Isopren-Styrol-  
 25                   Blockcopolymer  
                      (z.B. Cariflex ® TR 1107)  
              0,83 g    Polyisobutylene  
                      relative mittlere Molekülmasse  
                      ca. 800  
 30                   (z.B. Oppanol ® B 3)  
 werden in einer Apparatur entsprechend Beispiel 2a eine Stunde lang bei einer Temperatur von 160 ° C mit  
 100 Umdrehungen pro Minute gerührt und anschließend auf ca. 90 ° C abgekühlt.  
 0,21 Tulobuterol-Base  
 werden zugegeben. Die Masse wird anschließend 20 Minuten lang bei 120 ° C und 250 Umdrehungen pro  
 35 Minute weitergerührt und es entsteht eine klare, streichfähige Polymermasse.  
 Das Material wird entsprechend Beispiel 2 zu Klebepflastern mit einer 15 µm starken klaren Polyesterfo-  
 lie als Träger verarbeitet. Die Pflaster zeigen ein optisch einwandfreies, klar durchsichtiges Aussehen und  
 weisen gute Klebeeigenschaften auf der Haut auf.

40 Beispiel 6:

             4,50 g    festes Harz, Copolymer von  
                      Diolefinen und Olefinen  
                      (z.B. Escorez ® 4401)  
 45        15,50 g    Styrol-Isopren-Styrol-  
                      Blockcopolymer  
                      (z.B. Cariflex ® TR 1107)  
                      -Lösung 19,2 % (g/g) in Benzin -  
 werden bis zur vollständigen Auflösung des Harzes in einem zylindrischen Glasgefäß (Innendurchmesser 4  
 50 cm) gerührt.  
 0,45 g Salbutamol-Base  
 werden hinzugefügt und es wird mit einem Magnetrührer weitergerührt.  
 (Der Ansatz führte zu keinem befriedigend m Ergebnis, da der Wirkstoff sich wie erwartet als nahezu  
 unlöslich erwies.) Die noch deutlich agglomerierten Wirkstoffpartikel wurden durch Behandlung in einer  
 55 Schwingmühle dispergiert - die Dispersion wurde anschließend unter den gleichen Bedingungen, wie in  
 Beispiel 2 beschrieben, ausgestrichen, getrocknet und kaschiert. Es ergab sich ein Flächengewicht der  
 trockenen Klebmasse von 62 g/m<sup>2</sup> und damit ein Wirkstoffgehalt von 0,89 mg/2,54 cm<sup>2</sup> bzw. 5,63 mg/ 16  
 cm<sup>2</sup>.

Die Pflasterklebmasse bleibt auch nach der Trocknung aufgrund dispergierter Wirkstoffpartikel trübe und ist auf der Haut im Vergleich zu Beispiel 2 und 2a nur schwach klebrig.

#### Gesamtwertung der Beispiele

5

Das erfindungsgemäße System (Beispiele 2, 2a und 5) ist sowohl mit Styrol-1,3-Dien-Styrol-Blockcopolymeren als alleiniger Polymerkomponente (Beispiel 2 und 2a) in klaren, auf der Haut gut selbstklebenden Pflastern herstellbar wie auch unter Zusatz von weiteren Polymeren wie Polyisobutylen (Beispiel 5).

Wie die Beispiele 3 (In-vitro-Freisetzung) und 4 (Permeation durch isolierte Tierhaut) zeigen, weist das erfindungsgemäße Beispiel 2 gegenüber dem Stand der Technik (Beispiel 1) eine äquivalente Wirkstoffabgabe auf, das erfindungsgemäße Beispiel 2a eine Erhöhung der Freisetzungsrates um ca. 60 %. Wird dagegen die Rezeptur (ansonsten entsprechend Beispiel 2) statt mit Tulobuterol mit dem schwächer als Tulobuterol wirksamen Wirkstoff Salbutamol hergestellt (Beispiel 6), bleibt die Wirkstoffabgabe auf geringem, therapeutisch wertlosen Niveau.

Die besonderen technischen Vorteile der Erfindung werden in der Eignung für lösungsmittelfreie Herstellungsverfahren deutlich, die in Beispiel 2a und 5 dargestellt ist. Auf diese Weise kann der Wirkstoff Tulobuterol in TTS besonders rationell und im wesentlichen ohne Belastung der Umgebung und Umwelt mit Wirkstoff und Lösemittel verarbeitet werden.

#### 20 Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System mit Tulobuterol oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff, enthaltend eine im wesentlichen wirkstoffundurchlässige Rückschicht und wenigstens eine den Wirkstoff enthaltende Matrixschicht, gekennzeichnet dadurch, daß die Matrixschicht wenigstens ein Styrol-1,3-Dien-Styrol-Blockcopolymer enthält.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Styrol-1,3-Dien-Styrol-Blockcopolymer ein Styrol-Butadien-Styrol- oder Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymer ist.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixschicht selbstklebend ist.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Matrixschicht nicht selbstklebend ist und eine getrennte wirkstofffreie Klebeschicht vorhanden ist.
5. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere wirkstoffhaltige Matrixschichten vorhanden sind.
6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei mehreren wirkstoffhaltigen Matrixschichten die Wirkstoffkonzentration von Schicht zu Schicht zur Haut hin abnimmt.
7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß neben wenigstens einer wirkstoffhaltigen Matrixschicht wenigstens eine wirkstofffreie Matrixschicht vorhanden ist.
8. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in der Matrix durch vollständige Lösung homogen verteilt ist.
9. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in der Matrix in feinverteilter Suspension oder in Mikrokapseln vorliegt.
10. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixschicht Polymere, Harze und ggf. Weichmacher enthält.
11. Verfahren zur Herstellung des transdermalen therapeutischen Systems nach Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestandteile der Matrixschicht einschließlich Wirkstoff homogen, ggf.



durch Auflösen in einem geeigneten Lösemittel, vermischt, die Mischung auf die wirkstoffundurchlässige Rückschicht aufgebracht und das Lösemittel anschließend entfernt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die homogene Mischung der Bestandteile der Matrixschicht, die ggf. Lösemittel enthält, auf eine kleberabweisende Schutzschicht oder Zwischenschicht aufgebracht wird.
13. Verfahren nach Anspruch 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Matrixschicht oder die Matrixschichten von der zunächst als Träger verwendeten kleberabweisend ausgerüsteten Folie, vorzugsweise durch Kaschieren, auf die endgültige Rückschicht übertragen werden.
14. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestandteile der Matrixschicht(en) und Wirkstoff lösungsmittelfrei durch Anwendung von Wärme homogen miteinander vermischt werden.
15. Verfahren nach Ansprüchen 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die homogene Mischung der Matrixschicht(en) durch Aufstreichen oder Extrudieren auf den Träger aufgebracht werden.

**Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR**

1. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems, welches eine im wesentlichen wirkstoffundurchlässige Rückschicht und wenigstens eine den Wirkstoff enthaltenden Matrixschicht aufweist, mit Tulobuterol oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß eine homogene Mischung der die wirkstoffhaltige Matrix bildenden folgenden Bestandteile hergestellt wird
  - Grundpolymer aus wenigstens einem Styrol-1,3-Dien-Styrol-Blockcopolymer,
  - Tulobuterol oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze,
  - gegebenenfalls Hilfsstoffe wie Polymere, klebrigmachende Harze, Antioxidantien, Weichmacher, Füllstoffe, Lösungsvermittler, Aufschmelzhilfsmittel, Emulsionsförderer,
 und daß die homogene Mischung auf die undurchlässige Rückschicht aufgebracht und gegebenenfalls Lösungsmittel entfernt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einem Lösungsmittel mit den Matrixbestandteilen gemischt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer vollständigen Lösung homogen verteilt wird oder in Form einer Suspension oder von Mikrokapseln in die Matrix eingebracht wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine nicht selbstklebend wirkstoffhaltige Matrixschicht und eine wirkstofffreie Klebeschicht getrennt aufgebracht werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere wirkstoffhaltige Matrixschichten aufgebracht werden, wobei die Wirkstoffkonzentration von Schicht zu Schicht zur Haut hin abnehmen kann.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß neben wenigstens einer wirkstoffhaltigen Matrixschicht wenigstens eine wirkstofffreie Matrixschicht vorhanden ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die homogene, gegebenenfalls lösungsmittelhaltige Mischung der Bestandteile der Matrixschicht auf eine kleberabweisende Schutz- oder Zwischenschicht aufgebracht wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Matrixschicht oder die Matrixschichten von der zunächst als Träger verwendeten kleberabweisend ausgerüsteten Folie, vorzugsweise durch Kaschieren, auf die endgültige Rückschicht übertragen werden.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestandteile der Matrixschichten und Wirkstoff lösungsmittelfrei durch Anwendung von Wärme homogen miteinander vermischt werden.

**EP 0 439 180 A2**

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die homogene Mischung der Matrixschichten durch Aufstreichen oder Extrudieren auf den Träger aufgebracht wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55